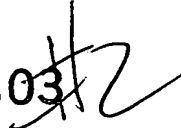


30.10.03 

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

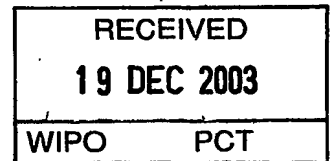
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年 1 1 月    1 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 3 2 0 1 5 3  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 2 - 3 2 0 1 5 3 ]

出      願      人            武 田 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

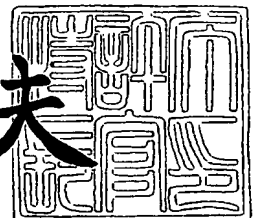


**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月    4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 B02293

【提出日】 平成14年11月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/10  
C07D233/54

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県宝塚市すみれガ丘2丁目8番7号

    【氏名】 百瀬 祐

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市兵庫区松本通5丁目3番12号

    【氏名】 坂井 望

【発明者】

    【住所又は居所】 奈良県生駒郡斑鳩町五百井1丁目2番21号

    【氏名】 前川 毅志

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府池田市五月丘2丁目7番28-102号

    【氏名】 波佐間 正聡

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市樋之池町7-3-510

    【氏名】 河村 透

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100114041

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

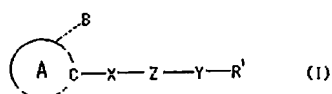
【書類名】 明細書

【発明の名称】 神経障害の予防・治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



〔式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

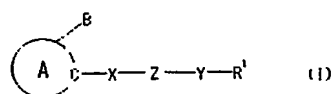
Zは-O-、-S-、-NR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>-または-NR<sup>2</sup>CO-（R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R<sup>1</sup>は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない〕で表される化合物またはその塩を含有してなる神経障害の予防・治療剤。

【請求項 2】 式

【化 2】



〔式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>-または-NR<sup>2</sup>CO-（R<sup>2</sup>は水素原子または置換されて

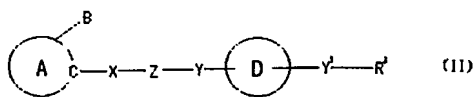
いてもよいアルキル基を示す) を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R<sup>1</sup>は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない] で表される化合物またはその塩を含有してなる神経栄養因子産生・分泌促進剤。

【請求項3】 式

【化3】



[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>-または-NR<sup>2</sup>CO- (R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) を；

YおよびY<sup>1</sup>は同一または異なって結合手または2価の非環状炭化水素基を；

Dはさらに置換基を有していてもよい環を；

R<sup>3</sup>は置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない] で表される化合物またはその塩。

【請求項4】 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール環である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 Bが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項3記載の化合物。

【請求項6】 請求項3記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、神経障害の予防・治療剤および神経栄養因子産生・分泌促進剤に関する。

さらに、本発明は、神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、神経障害などの予防・治療に有用な新規5員芳香族複素環化合物に関する。

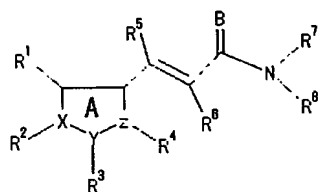
## 【0002】

## 【従来の技術】

5員芳香族複素環化合物としては、以下の化合物が報告されている。

(1) アデノシンA1受容体アンタゴニストとして、式

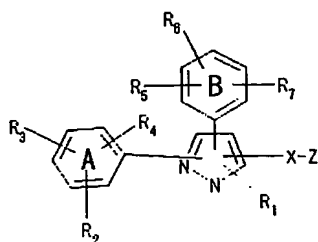
## 【化4】



[式中、Aは芳香環を；X、YおよびZはそれぞれ炭素、窒素、酸素または硫黄を；R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルなどを；R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって水素または低級アルキルを；Bは酸素または硫黄を；R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、保護されていてもよいカルボキシアリールなどを示す] で表される化合物が報告されている（特許文献1参照）。

(2) 抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤として、式

## 【化5】



〔式中、 $R_1$ は $C_1-6$ アルキルを； $R_2$ および $R_5$ はそれぞれ独立して水素、 $C_1-4$ アルキル、 $C_1-4$ アルコキシ（ $t$ -ブトキシを除く）、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシを； $R_3$ および $R_6$ はそれぞれ独立して水素、 $C_1-3$ アルキル、 $C_1-3$ アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、フェノキシまたはベンジルオキシを； $R_4$ および $R_7$ はそれぞれ独立して水素、 $C_1-2$ アルキル、 $C_1-2$ アルコキシ、フルオロまたはクロロを；

$X$ は $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_qCH=CH(CH_2)_q-$ （ $m$ は0, 1, 2または3を、 $q$ は両方が0であるか、一方が0であり他方が1を示す）；

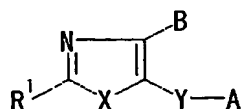
$Z$ は $-CH(OH)-CH_2-C(OH)R_{10}-CH_2-COOH$ （ $R_{10}$ は水素または $C_1-3$ アルキルを示す）

；

ただし、環AおよびBのそれぞれにトリフルオロメチル、フェノキシおよびベンジルオキシから選ばれる1個ずつのみが存在し、 $-X-Z$ はピラゾール環の4-または5-位、かつ $R_1$ に対してオルト位に存在する〕で表される化合物が報告されている（特許文献2参照）。

（3）ニューロトロフィン産生・分泌促進剤として、式

## 【化6】

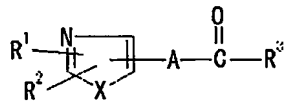


〔式中、 $R^1$ はハロゲン原子、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を、 $A$ は置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはエステル化もしくはアミド化さ

れていてもよいカルボキシル基を、Bは置換されていてもよい芳香族基を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を、Yは2価の炭化水素基または複素環基を示す] で表される化合物が報告されている（特許文献3 参照）。

（4）レチノイド関連受容体機能調節剤として、式

【化7】



[式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R<sup>2</sup>は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは—NR<sup>4</sup>—（式中、R<sup>4</sup>は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す）で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R<sup>3</sup>は式 —OR<sup>5</sup>—（式中、R<sup>5</sup>は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または—NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表される化合物が報告されている（特許文献4 参照）。

【0003】

【特許文献1】

欧州特許出願公開第630894号明細書

【特許文献2】

国際公開第W086/00307号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第W001/14372号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第W000/01679号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】



本発明の目的は、優れた作用を有し、かつ低毒性である神経障害の予防・治療剤および神経栄養因子産生・分泌促進剤の提供である。

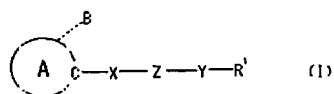
本発明のさらなる目的は、優れた神経障害の予防・治療作用を有し、かつ低毒性である5員芳香族複素環化合物の提供である。

### 【0005】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環の環構成炭素原子上に式： $-X-Z-Y-R^1$  [Xは2価の非環状炭化水素基を；Zは-O-、-S-、-NR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>-または-NR<sup>2</sup>CO- (R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) を；Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；R<sup>1</sup>は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す] で示される基が結合している点に構造上の特徴を有する、式

#### 【化8】



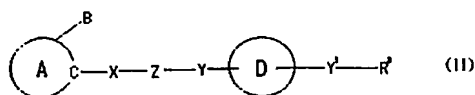
[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；X、Z、YおよびR<sup>1</sup>は前記と同意義を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない] で表される化合物が、その特徴的な化学構造に基づいて、優れた神経栄養因子産生・分泌作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

### 【0006】

すなわち、本発明は、

- 1) 式 (I) で表される化合物またはその塩を含有してなる神経障害の予防・治療剤；
- 2) 式 (I) で表される化合物またはその塩を含有してなる神経栄養因子産生・分泌促進剤；
- 3) 式

## 【化9】



[式中、環A、B、X、ZおよびYは前記と同意義を；Y<sup>1</sup>は結合手または2価の非環状炭化水素基を；Dはさらに置換基を有してよい環を；R<sup>3</sup>は置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない] で表される化合物またはその塩；

- 4) 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール環である前記3) 記載の化合物；
- 5) Bが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記3) 記載の化合物；
- 6) 前記3) 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；などに関する。

## 【0007】

以下に、式 (I) および (II) 中の各定義について詳述する。

環Aで示される「置換基を有してよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」において、「2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に2個以上の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5員の芳香族複素環が挙げられる。

「2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」の具体例としては、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールなどが挙げられる。なかでも、ピラゾールが好ましい。

該「2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換

されていてよいアミノ基などが挙げられる。

#### 【0008】

前記「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。なかでもフッ素および塩素が好ましい。

前記「置換されていてよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、脂環脂肪族炭化水素基などが挙げられる。

脂肪族炭化水素基としては、例えば直鎖状または分枝状の $C_1-15$ 脂肪族炭化水素基、具体的にはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、 $C_1-10$ アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、 $C_2-10$ アルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、 $C_2-10$ アルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

#### 【0009】

脂環式炭化水素基としては、例えば飽和または不飽和の $C_3-12$ 脂環式炭化水素基、具体的にはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル

基などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、 $C_3-10$ シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、 $C_3-10$ シクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、 $C_4-10$ シクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、例えば $C_6-14$ アリール基が挙げられる。該アリール基の好適な例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル、インデニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、ナフチルなどが好ましい。該アリール基は、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたアリール基としては、例えばジヒドロインデニルなどが挙げられる。

#### 【0010】

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば $C_7-13$ 芳香脂肪族炭化水素基、具体的にはアラルキル基、アリールアルケニル基などが挙げられる。

アラルキル基の好適な例としては、 $C_7-13$ アラルキル基、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ベンズヒドリルなどが挙げられる。

アリールアルケニル基の好適な例としては、 $C_8-13$ アリールアルケニル基、例えばスチリルなどが挙げられる。

脂環脂肪族炭化水素基としては、例えば $C_4-13$ 脂環脂肪族炭化水素基、具体的にはシクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基などが挙げられる。

。

シクロアルキルアルキル基の好適な例としては、 $C_4-13$ シクロアルキルアルキ

ル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチルなどが挙げられる。

シクロアルキルアルケニル基の好適な例としては、C<sub>5</sub>—13シクロアルキルアルケニル基、例えばシクロプロピルエテニル、シクロペンチルエテニル、シクロヘキシルエテニルなどが挙げられる。

#### 【0011】

上記「炭化水素基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ、オキシ、C<sub>1</sub>—3アルキレンジオキシ、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられる。

ここで、ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。なかでもフッ素および塩素が好ましい。

C<sub>1</sub>—3アルキレンジオキシとしては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが挙げられる。

「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基または縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の単環式芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピ

ロリル (例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル (例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル (例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、オキサゾリル (例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル、チアゾリル (例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル、オキサジアゾリル (例、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル (例、1,3,4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル (例、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、キノリル (例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル (例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル (例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル (例、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル (例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル (例、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル (例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル (例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル (例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、1H-インダゾリル (例、1H-インダゾール-3-イル)、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジニル (例、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)、1H-ピロロピリジニル (例、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)、1H-イミダゾピリジニル (例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)、1H-イミダゾピラジニル (例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル)、トリアジニル、イソキノリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズトリアゾリルなどが挙げられる。

#### 【0012】

「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における「非芳香族複素環基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の単環式非芳

香族複素環基または縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の単環式非芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-3-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-3-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-3-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-1-イル、イミダゾリン-2-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、オキサジニル（例、オキサジン-2-イル）、テトラヒドロフラニル、アゼパニル、テトラヒドロピリジニル（例、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル）、ジヒドロベンゾフラニル、ジオキサニル、ジチオラニルなどが挙げられる。

上記した芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、 $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル）等が挙げられる。

### 【0013】

「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_3-10$ シクロアルキル基、 $C_3-10$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_7-13$ アラルキル基、 $C_{1-13}$ アシル基またはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、C<sub>1</sub>–10アルキル基、C<sub>2</sub>–10アルケニル基、C<sub>3</sub>–10シクロアルキル基、C<sub>3</sub>–10シクロアルケニル基、C<sub>6</sub>–14アリール基およびC<sub>7</sub>–13アラルキル基としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

前記C<sub>1</sub>–13アシル基としては、後述の「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基として例示するものが挙げられる。該アシル基は、好ましくはホルミル、C<sub>1</sub>–10アルキル–カルボニル、C<sub>1</sub>–6アルコキシ–カルボニル、C<sub>6</sub>–14アリール–カルボニル、C<sub>7</sub>–13アラルキル–カルボニル、5ないし6員芳香族複素環–カルボニル、5ないし6員非芳香族複素環–カルボニル等である。

ここで、C<sub>1</sub>–10アルキル–カルボニルの好適な例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。

C<sub>1</sub>–6アルコキシ–カルボニルの好適な例としては、(例、tert–ブトキシカルボニル)などが挙げられる。

C<sub>6</sub>–14アリール–カルボニルの好適な例としては、ベンゾイルなどが挙げられる。

C<sub>7</sub>–13アラルキル–カルボニルの好適な例としては、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニルなどが挙げられる。

5ないし6員芳香族複素環–カルボニルの好適な例としては、フリルカルボニル、ピロリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピリジルカルボニルなどが挙げられる。

5ないし6員非芳香族複素環–カルボニルの好適な例としては、テトラヒドロフリルカルボニルなどが挙げられる。

前記ヘテロアリール基としては、例えば環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニルなどが好ましい。

これらC<sub>1</sub>–10アルキル基、C<sub>2</sub>–10アルケニル基、C<sub>3</sub>–10シクロアルキル基、C<sub>3</sub>–10シクロアルケニル基、C<sub>6</sub>–14アリール基、C<sub>7</sub>–13アラルキル基、C<sub>1</sub>–13ア



シル基およびヘテロアリール基は、置換可能な位置に 1～2 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）等が挙げられる。

#### 【0014】

置換されたアミノ基としては、例えばモノーまたはジ- $C_{1-10}$  アルキルアミノ（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{2-10}$  アルケニルアミノ（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$  シクロアルキルアミノ（例、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{1-10}$  アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、 $C_{6-14}$  アリール-カルボキサミド（例、ベンゾイルアミノ）、 $C_{6-14}$  アリールアミノ（例、フェニルアミノ）、 $N-C_{1-10}$  アルキル- $N-C_{6-14}$  アリールアミノ（例、 $N$ -メチル- $N$ -フェニルアミノ）、 $N-C_{1-10}$  アルキル- $N-C_{7-13}$  アラルキルアミノ（例、 $N$ -メチル- $N$ -ベンジルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド（例、 $tert$ -ブトキシカルボキサミド）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド）、モノーまたはジ- $C_{7-13}$  アラルキル-カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド）、5 ないし 6 員芳香族複素環-カルボキサミド（例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド）、5 ないし 6 員非芳香族複素環-カルボキサミド（例、テトラヒドロフリルカルボキサミド）などが挙げられる。

#### 【0015】

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基

、C<sub>3</sub>-10シクロアルケニル基、C<sub>6</sub>-14アリール基、C<sub>7</sub>-13アラルキル基、C<sub>1</sub>-13アシル基またはヘテロアリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

ここで、C<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>2</sub>-10アルケニル基、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル基、C<sub>3</sub>-10シクロアルケニル基、C<sub>6</sub>-14アリール基およびC<sub>7</sub>-13アラルキル基としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

C<sub>1</sub>-13アシル基としては、前記「置換されていてもよいアミノ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

ヘテロアリール基としては、例えば環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニルなどが好ましい。

#### 【0016】

これらC<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>2</sub>-10アルケニル基、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル基、C<sub>3</sub>-10シクロアルケニル基、C<sub>6</sub>-14アリール基、C<sub>7</sub>-13アラルキル基、C<sub>1</sub>-13アシル基およびヘテロアリール基は、置換可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）等が挙げられる。

#### 【0017】

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシなどが挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、 $C_{2-10}$ アルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、 $C_3-10$ シクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、 $C_3-10$ シクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシなどが挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、 $C_6-14$ アリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、 $C_7-13$ アラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、 $C_2-13$ アシルオキシ基、例えば $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ) 等が挙げられる。

ヘテロアリールオキシ基の好適な例としては、5ないし7員の単環式ヘテロアリールオキシ基、例えば2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、2-イミダゾリルオキシ、2-ピリミジニルオキシ、1,2,4-トリアゾール-5-イルオキシ等が挙げられる。

#### 【0018】

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびヘテロアリールオキシ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ

素、塩素、臭素、ヨウ素)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)等が挙げられる。

#### 【0019】

置換されていてもよいチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>1-13</sub>アシル基またはヘテロアリール基などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

ここで、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>1-13</sub>アシル基およびヘテロアリール基としては、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」において例示したものがそれぞれ挙げられる。これらは、置換可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、オキソ等が挙げられる。

#### 【0020】

置換されたチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルキルチオ、アルケニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、C<sub>1-10</sub>アルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチル

チオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、C<sub>2</sub>-10アルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオなどが挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、C<sub>3</sub>-10シクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、C<sub>3</sub>-10シクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオなどが挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、C<sub>6</sub>-14アリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、C<sub>7</sub>-13アラルキルチオ基、例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ナフチルメチルチオ等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、C<sub>2</sub>-13アシルチオ基、例えばC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ) 等が挙げられる。

ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、5ないし7員の単環式ヘテロアリールチオ基、例えば2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオ、2-イミダゾリルチオ、2-ピリミジニルチオ、1,2,4-トリアゾール-5-イルチオ等が挙げられる。

上記したアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基およびヘテロアリールチオ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル (例、メチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよ

いC<sub>1-6</sub>アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、オキソ等が挙げられる。

### 【0021】

「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、例えば式：  
 $-\text{COR}^4$ ,  $-\text{CO}-\text{OR}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{SOR}^4$ ,  $-\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{aR}^5\text{a}$ ,  $-\text{CS}-\text{NR}^4\text{aR}^5\text{a}$  [式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい。R<sup>4a</sup>およびR<sup>5a</sup>は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示すか、R<sup>4a</sup>およびR<sup>5a</sup>は、隣接する窒素原子とともに含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>4a</sup>またはR<sup>5a</sup>で示される「炭化水素基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

該炭化水素基は、好ましくは、C<sub>1-10</sub>アルキル基 (好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル) ; C<sub>2-10</sub>アルキニル基 (好ましくは2-プロピニル) ; ベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基 (好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル) ; C<sub>3-10</sub>シクロアルカン (好ましくはシクロペンタン) と縮合していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基 (好ましくはフェニル、ジヒドロインデニル、ビフェニル) ; C<sub>7-13</sub>アラルキル基 (好ましくはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル) などである。

### 【0022】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>4a</sup>またはR<sup>5a</sup>で示される「複素環基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示した芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

該複素環基は、好ましくは、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピロリジニル

、ピペリジニル、ピペラジニルなどである。

### 【0023】

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに形成する複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外にオキソ置換リン原子および2個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい4ないし7員の複素環などが挙げられる。このような複素環の具体例としては、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフォランなどが挙げられる。

R<sup>4a</sup>およびR<sup>5a</sup>が隣接する窒素原子とともに形成する「含窒素複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

該アシル基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル）でモノーまたはジ置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。

### 【0024】

アシル基の好適な例としては、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、C<sub>1-10</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル）、C<sub>2-10</sub>アルケニル-カルボニル（例、クロトニル）、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-カルボニル（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル

)、C<sub>3</sub>-10シクロアルケニル-カルボニル(例、2-シクロヘキセンカルボニル)、C<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、C<sub>7</sub>-13アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル)、芳香族複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル)、非芳香族複素環カルボニル(例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、C<sub>6</sub>-14アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル)、C<sub>7</sub>-13アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、モノ-またはジ- (ハロゲン原子およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル)-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル)、モノ-またはジ- (1ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル)-チオカルバモイル(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル)、C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル-カルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル)、C<sub>7</sub>-13アラルキル-カルバモイル(例、ベンジルカルバモイル)、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルバモイル(例、メトキシカルバモイル)、C<sub>1</sub>-10アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、C<sub>1</sub>-10アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、C<sub>6</sub>-14アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル)、環を形成していてもよい(モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-10アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ; ジエチルホスホノ; ジイソプロピルホスホノ; ジブチルホスホノ; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)、モノ-またはジ- (1ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル)-スルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)などが挙げられる。

【0025】



環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくはC<sub>1</sub>—10アルキル基、C<sub>6</sub>—14アリール基、C<sub>3</sub>—10のシクロアルキル基、C<sub>7</sub>—13アラルキル基、C<sub>8</sub>—13アリールアルケニル基、C<sub>4</sub>—13シクロアルキルアルキル基などである。該炭化水素基は、さらに好ましくはC<sub>1</sub>—10アルキル基、C<sub>6</sub>—14アリール基などである。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>—3アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）等である。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

#### 【0026】

環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記R<sup>4</sup>で示される「複素環基」として例示したものが挙げられる。

該複素環基は、好ましくはベンゼン環と縮合していてもよいアゾリル基（例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル）などである。

#### 【0027】

上記複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアシル基、C<sub>1</sub>—3アルキレンジオキシ、オキソなどが挙げられる。

ここで、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよ

い脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

また、「置換されていてもよい芳香族複素環基」および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

さらに、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアシル基」および「C<sub>1</sub> - 3アルキレンジオキシ」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0028】

環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0029】

環Aにおける置換基は、好ましくは置換されていてもよい炭化水素基であり、さらに好ましくはC<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>6</sub>-14アリール基、C<sub>7</sub>-13アラルキル基などである。

#### 【0030】

Bで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ環Aにおける置換基として例示したものが用いられる。ここで、「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基は、好ましくは脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基である。また、「置換されていてもよい複素環基」における複素環基は、好ましくは芳香族複素環基である。

Bは、好ましくは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である。

Bは、さらに好ましくは置換されていてもよい $C_6-14$ アリール基、置換されていてもよい5ないし7員の単環式芳香族複素環基などである。Bの好適な具体例としては、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ホルミルおよび $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル、ナフチル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）が挙げられる。

なかでも、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）が好ましい。

#### 【0031】

Xで示される「2価の非環状炭化水素基」は、非環状の2価炭化水素基であれば、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれであってもよい。

「2価の非環状炭化水素基」としては、例えば「2価の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、なかでも以下に例示される2価の $C_{1-8}$ 脂肪族炭化水素基が好ましい。

(1) $C_{1-8}$ アルキレン（例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など）；

(2) $C_{2-8}$ アルケニレン（例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$

、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)など。

「2価の非環状炭化水素基」は、好ましくは $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{C}_{2-4}$ アルケニレン、さらに好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ などである。

#### 【0032】

Zは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ または $-\text{NR}^2\text{CO}-$  ( $\text{R}^2$ は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す)を示す。

$\text{R}^2$ で示される置換されていてもよいアルキル基において、アルキル基としては、例えば $\text{C}_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) が挙げられる。該アルキル基は、1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1～3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノなどが挙げられる。

$\text{R}^2$ は好ましくは水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、さらに好ましくは水素原子である。

Zは好ましくは $-\text{CONR}^2-$  ( $\text{R}^2$ は前記と同意義)、さらに好ましくは $-\text{CONH}-$ である。

#### 【0033】

Yで示される2価の非環状炭化水素基としては、前記Xとして例示したものが挙げられる。

Yは、好ましくは結合手、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン、さらに好ましくは結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ などである。

#### 【0034】

$\text{R}^1$ で示される「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭

化水素基」として例示したものが挙げられる。

「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

環状基は、好ましくは部分的に飽和されていてもよいC<sub>6</sub>–14アリール基（好ましくはフェニル、ジヒドロインデニル）、C<sub>3</sub>–10シクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、C<sub>3</sub>–10シクロアルケニル基（好ましくはシクロヘキセニル）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアジアゾリル）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ジオキソラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル）などである。環状基は、さらに好ましくはC<sub>6</sub>–14アリール基であり、なかでもフェニルが好ましい。

#### 【0035】

R<sup>1</sup>で示される「環状基」は、置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば

- (1) ニトロ；
- (2) オキソ；
- (3) ヒドロキシ；
- (4) シアノ；
- (5) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- (6) C<sub>1</sub>–6アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）；
- (7) カルボキシル；
- (8) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ；シアノ；C<sub>1</sub>–6アルコキシ（例、メトキシ）；C<sub>1</sub>–6アルキルでモノーまたはジー置

換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）； $C_1-6$  アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）； $C_1-6$  アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；カルボキシ基； $C_1-6$  アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- $C_1-10$  アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；カルバモイル；ハロゲン原子、ヒドロキシおよび $C_1-6$  アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- $C_1-6$  アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル-エチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル-プロピルカルバモイル）；ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$  アルキルおよび $C_1-6$  アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- $C_6-14$  アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、メトキシフェニルカルバモイル、トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）； $C_1-6$  アルキルでモノーまたはジ-置換されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシおよび $C_1-6$  アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- $C_7-13$  アラルキル-カルバモイル（例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジメチルアミノベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルフェネチルカルバモイル、トリフルオロメチルベンジルカルバモイル）；スルファモイル；ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- $C_1-6$  アルキルスルファモイル（例、メチルスルファ

モイル、エチルスルファモイル)；

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基

(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)；

(9) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)；

(10) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール (例、フェニル)；

(11) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい  $C_{7-13}$  アラルキル (例、ベンジル)；

(12) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基 (例、チアジアゾリル)；

(13) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)；

(14)  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基 (例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオ)；

(15) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ (例、フェノキシ)；

(16)  $C_{1-6}$  アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ)；

(17)  $C_{1-10}$  アルキルでモノーもしくはジー置換されていてもよいホスホノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ホスホノメチルアミノ、ジエチルホスホノメチルアミノ)；

(18) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および  $C_{1-6}$  アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド (例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、

トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ) ;

(19) 環を形成していてもよい (モノーもしくはジ-C<sub>1</sub>-10アルキル) ホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ ; ジエチルホスホノ ; ジイソプロピルホスホノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル) ;

(20) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル (例、アセチル) ;

(21) C<sub>1</sub>-6アルキルで置換されていてもよい 5ないし6員芳香族複素環基 (例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル) で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル) ;

(22) C<sub>1</sub>-6アルキルで置換されていてもよい 5ないし6員芳香族複素環基 (例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル) で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル) ;

(23) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C<sub>3</sub>-10シクロアルキル-カルボニル (例、シクロヘキシルカルボニル) ;

(24) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル (例、ベンゾイル) ;

(25) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C<sub>7</sub>-13アラールキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル) ;

(26) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14アリール-C<sub>2</sub>-6アルケニル-カルボニル (例、スチリルカルボニル) ;

(27) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ;



(28)  $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環-カルボニル(例、フロイル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル)；

(29)  $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環-カルボニル(例、テトラヒドロフロイル)；

(30)  $C_1 - 6$  アルキルでモノーまたはジ-置換されていてもよいカルバモイル(例、カルバモイル、ジメチルカルバモイル)；

(31)  $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)、 $C_1 - 6$  アルキルから選ばれる 1 ないし 2 個の置換基で置換されていてもよいスルファモイル(例、スルファモイル、ジメチルスルファモイル)；

(32) 1～3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい  $C_7 - 13$  アルキルオキシ-カルボニルチオ(例、ベンジルオキシカルボニルチオ、フェネチルオキシカルボニルチオ)；

などが挙げられる。

#### 【0036】

上記「環状基」における置換基は、好ましくは  $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)； $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル)；および環を形成していてもよい(モノーもしくはジ- $C_1 - 10$  アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)；から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基である。

#### 【0037】

$R^1$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていても

よい炭化水素基」における置換基として例示したものが用いられる。

R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ基」の好適な例としては、

- 1) ヒドロキシで置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル、C<sub>6</sub>—14アリール、ニトロで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、ピリジル）から選ばれる置換基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、フェニルアミノ、N-フェニル-N-メチルアミノ）；
- 2) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）およびC<sub>1</sub>—6アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジーC<sub>1</sub>—6アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ）；
- 3) C<sub>1</sub>—6アルキルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ-カルボキサミド（例、tert-ブトキシカルボキサミド、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ）；
- 4) C<sub>1</sub>—6アルキルで置換されていてもよいC<sub>6</sub>—14アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド）；
- 5) C<sub>1</sub>—6アルキルで置換されていてもよいC<sub>7</sub>—13アラルキル-カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド）；
- 6) C<sub>1</sub>—6アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボキサミド（例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド）；
- 7) C<sub>1</sub>—6アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボキサミド（例、テトラヒドロフリルカルボキサミド）；などが挙げられる。

#### 【0038】

R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、

- (1) カルボキシル；
- (2) C<sub>1</sub>—6アルキル-カルボニル（例、アセチル）；
- (3) C<sub>1</sub>—6アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカル

ボニル) ;

(4) C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル) ;

(5) C<sub>1</sub> - 6 アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいカルバモイル (例、カルバモイル、ジメチルカルバモイル) ;

(6) C<sub>1</sub> - 6 アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいスルファモイル (例、スルファモイル、ジメチルスルファモイル) ;

(7) モノーまたはジ- C<sub>6</sub> - 14 アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル) ;

(8) モノーまたはジ- C<sub>7</sub> - 13 アラルキルカルバモイル (例、ベンジルカルバモイル) ;

(9) 環を形成していてもよい (モノーもしくはジ- C<sub>1</sub> - 10 アルキル) ホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ ; ジエチルホスホノ ; ジイソプロピルホスホノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル) ; などが挙げられる。

#### 【0039】

R<sup>1</sup>は好ましくは置換されていてもよい環状基であり、さらに好ましくは、C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基 (例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル) ; C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル) ; および環を形成していてもよい (モノーもしくはジ- C<sub>1</sub> - 10 アルキル) ホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ ; ジエチルホスホノ ; ジイソプロピルホスホノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル) ; から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキル基で置換されていてもよいC<sub>6</sub> - 14 アリール基 (好ましくはフェニル) である。

#### 【0040】

式 (I) 中、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-0-でない。

## 【0041】

式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

環Aが、 $C_1-10$ アルキル基、 $C_6-14$ アリール基および $C_7-13$ アラルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール（好ましくはピラゾール）；

Bが1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）；

Xが $C_1-4$ アルキレンまたは $C_2-4$ アルケニレン；

Zが $-\text{CONR}^2-$ （ $R^2$ は前記と同意義。好ましくは水素原子または $C_1-6$ アルキル基）；

Yが結合手または $C_1-4$ アルキレン；

$R^1$ が $C_1-6$ アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）； $C_1-6$ アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；および環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- $C_1-10$ アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基で置換されていてもよい $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）である化合物

。

## 【0042】

Y<sup>1</sup>で示される2価の非環状炭化水素基としては、前記Xとして例示したものが挙げられる。

Y<sup>1</sup>は好ましくは、結合手、C<sub>1-4</sub>アルキレン、さらに好ましくは結合手、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-などである。

Dで示される「さらに置換基を有していてもよい環」における環としては、例えば、前記R<sup>1</sup>で示される「環状基」に対応する環が挙げられる。

Dで示される環は、好ましくは部分的に飽和されていてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素（好ましくはベンゼン、ジヒドロインデン）、C<sub>3-10</sub>シクロアルカン（好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）、C<sub>3-10</sub>シクロアルケン（好ましくはシクロヘキセン）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環（好ましくはフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾール）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員非芳香族複素環（好ましくはピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリン、オキサゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ジオキソラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロベンゾフラン）などである。上記した環は、さらに好ましくはC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素であり、なかでもベンゼンが好ましい。

上記した環は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）などが挙げられる。

#### 【0043】

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられ

る。

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、カルボキシル基；C<sub>1</sub>－6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；環を形成していてもよい（モノーもしくはジ-C<sub>1</sub>－10アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；カルバモイル；ハロゲン原子、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>－6アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ-C<sub>1</sub>－6アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニルプロピルカルバモイル）；ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>－6アルキルおよびC<sub>1</sub>－6アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ-C<sub>6</sub>－14アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、メトキシフェニルカルバモイル、トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）；C<sub>1</sub>－6アルキルでモノーまたはジ置換されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>－6アルキル、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>－6アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ-C<sub>7</sub>－13アラルキルカルバモイル（例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジメチルアミノベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルフェネチルカルバモイル、トリフルオロメチルベンジルカルバモイル）；スルファモイル；ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ-C<sub>1</sub>－6アルキルスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル）などが挙げられる。

#### 【0044】

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の好適な例としては、1ないし3個のC<sub>1</sub>－6アルキルでそれぞれ置換されていてもよい5ないし6員芳香族

複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）または5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）が挙げられる。

#### 【0045】

式 (II) 中、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは0-でない。

#### 【0046】

式 (II) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

環Aが、 $C_1-10$ アルキル基、 $C_6-14$ アリール基および $C_7-13$ アラルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール（好ましくはピラゾール）；

Bが1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）；

Xが $C_1-4$ アルキレンまたは $C_2-4$ アルケニレン；

Zが $-CONR^2-$ （ $R^2$ は前記と同意義。好ましくは水素原子または $C_1-6$ アルキル基）；

Yおよび $Y^1$ が同一または異なって結合手または $C_1-4$ アルキレン；

Dがハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）および1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_6-$

14 芳香族炭化水素（好ましくは、ベンゼン）；

$R^3$ が環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- $C_{1-10}$ アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキルでそれぞれ置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）または5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；である化合物。

#### 【0047】

式（I）または（II）で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。



酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

#### 【0048】

式(I)または(II)で表される化合物またはその塩(以下、本発明化合物と略記することがある)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして本発明化合物に変化する化合物をいう。本発明化合物のプロドラッグとしては、本発明化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など);本発明化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);本発明化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、本発明化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など);等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明化合物から製造することができる。

また、本発明化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で本発明化合物に変化するものであってもよい。

また、本発明化合物は、同位元素(例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ など)などで標識

されていてもよい。

さらに、本発明化合物は、無水物であっても、水和物であってもよい。

#### 【0049】

本発明化合物およびそのプロドラッグは、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、神経障害の予防・治療剤、神経栄養因子産生・分泌促進剤などとして用いることができる。

ここにおいて、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

#### 【0050】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシ

プロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、赤色 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号など）、水溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム錯体）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

#### 【0051】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤など）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば約0.1～100重量%である。

#### 【0052】

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマス킹、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

#### 【0053】

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる 1 種または 2 種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E〔オイドラギット E（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマー L〔オイドラギット L（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー LD〔オイドラギット L-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー S〔オイドラギット S（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

#### 【0054】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、

ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性溶剤(例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等)あるいは油性溶剤(例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等)などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤(例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、ベンジルアルコール等)等の添加物を用いてもよい。

#### 【0055】

本発明化合物は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有する。

該神経栄養因子としては、例えばニューロトロフィン、TGF- $\beta$ スーパーファミリー、ニューロカインファミリー、増殖因子などが挙げられる。

ニューロトロフィンとは、神経成長因子(nerve growth factor: NGF)遺伝子ファミリーの総称で、中枢および末梢神経系細胞の分化や機能維持、またシナプス形成や、損傷時の再生、修復などに重要な役割を演じる蛋白質である。ニューロトロフィンの具体例としては、NGF、BDNF(脳由来神経栄養因子、brain-derived neurotrophic factor)、NT-3(ニューロトロフィン-3、neurotrophin-3)、NT-4/5(ニューロトロフィン-4/5、neurotrophin-4/5)、NT-6(ニューロトロフィン-6、neurotrophin-6)などが挙げられる。ニューロトロフィンは、好ましくは、NGF、BDNF、NT-3などである。

TGF- $\beta$ スーパーファミリーとは、成熟分子内のシステインの配置が特徴的な構造を有し、様々な細胞や組織に対して多彩な作用を及ぼすことが知られているタンパク質群を意味し、その具体例としては、TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3、BMP(骨形成因子、Bone Morphogenetic Protein)-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8A、BMP-8B、BMP-14(GDF-5)、GDNF(グリア細胞由来神経栄養因子、Glial Cell line-derived neurotrophic factor)、neurturin, artemin, persephin, GDF-1, GDF-8, GDF(成長/分化因子、Growth/differentiation factor)-15, inhibin  $\alpha$ , inhibin  $\beta$ , DAF(dauer formation)7などが挙げられる。TGF- $\beta$ スーパーファミリーは、好ましくはGDNF、GDF-15など

である。

ニューロカインファミリーとしては、例えば毛様体神経栄養因子(Ciliary neurotrophic factor: CNTF)、インターロイキン 6 (interleukin-6: IL-6)などが挙げられる。

増殖因子としては、例えばインスリン様増殖因子 1 (insulin growth factor-1: IGF-1)、塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor)などが挙げられる。

神経栄養因子は、好ましくはニューロトロフィン、TGF- $\beta$  スーパーファミリーなどであり、さらに好ましくはNGF、BDNF、NT-3、GDNF、GDF-15などである。

また、本発明化合物は、神経機能改善作用を有する。

さらに、本発明化合物は、運動神経および知覚神経の伝導速度改善作用、疼痛(例、神経因性疼痛)改善作用を有する。

#### 【0056】

本発明化合物は、例えば神経障害(例、糖尿病性神経障害、ガン治療による神経障害などの末梢神経障害)；神経変性疾患(例、アルツハイマー型老年性痴呆症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群)；糖尿病性心筋症；末梢神経損傷；脊髄損傷；多発性硬化症；脳虚血性疾患；てんかん；うつ病；炎症性腸疾患(例、炎症性大腸炎)；神経因性疼痛(例、有痛性神経障害、ヘルペス後神経痛、バックペイン、三叉神経痛、手根管症候群、幻肢痛、脊髄損傷、多発性硬化症)；慢性疼痛(例、癌性疼痛)；痴呆症に伴う問題行動(例、徘徊、攻撃的行為)；不安症；創傷によるしびれ；自律神経異常(例、糖尿病性自律神経障害、無自覚性低血糖、胃不全麻痺、神経因性下痢および便秘、勃起不全、起立性低血圧、不整脈、心不全、無痛性心筋梗塞、発汗異常、神経因性膀胱)；膀胱機能障害(例、膀胱反射障害)；聴覚障害；糖尿病足病変；骨疾患(例、骨粗しょう症)；関節疾患(例、シャルコー関節、変形性関節症、リウマチ)；ヒルシュスプルング病(Hirschsprung病)などの予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等

）、耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）、高インスリン血症、肥満、過食症、高血圧、心血管疾患（例、アテローム性動脈硬化症）などの疾患；あるいはこれらの疾患のうちのいくつかを併せ持つ症候群（例、シンドロームX、内臓肥満症候群）の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞）の2次予防および進展抑制（例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制）にも用いられる。

さらに、本発明化合物は、末梢神経障害または脳代謝障害の改善薬；糖尿病などの代謝あるいは内分泌系疾患および外傷による皮膚損傷の治癒促進薬；脾再生薬（脾機能回復薬）；腎再生薬（腎機能回復薬）；疼痛（例、神経因性疼痛）の改善または抑制薬；下肢切断予防薬；突然死予防薬などとしても有用である。

#### 【0057】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば末梢神経障害（例、糖尿病性神経障害）の成人患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～2mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

#### 【0058】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、オピオイド作動薬、抗高脂血症剤、降圧剤、抗不整脈薬、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、非ステロイド抗炎症薬、局所麻酔薬、ビタミン類などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。

#### 【0059】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成し



たヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン(Reglixane)(JTT-501)、GI-262570、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物等〕、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>等〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、NVP-DPP-728、LAF237等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

#### 【0060】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112等）、神経栄養因子およびその増加薬

(例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど) 等)、神経再生促進薬 (例、Y-128等)、PKC阻害剤 (例、LY-333531等)、AGE阻害剤 (例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド (ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン等) 等が挙げられる。

#### 【0061】

抗てんかん薬としては、例えばギャバペンチン、カルバマゼピン等が挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばアミトリプチリン、イミプラミン等が挙げられる。

オピオイド作動薬としては、例えばモルヒネ等が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、スタチン系化合物 (例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩) 等)、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、W097/10224に記載の化合物、例えばN- [ [(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、抗酸化剤 (例、リボ酸、プロブコール) 等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等) あるいはアンジオテンシンII拮抗剤 (例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤 (例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

抗不整脈薬としては、例えばメキシレチン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、フ

エンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925およびW001/87834に含まれる化合物等）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935等）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778等）；グレリン拮抗薬； $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ALT-962等）、 $\beta 3$ アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

#### 【0062】

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾ

フィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類が好ましい。

### 【0063】

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepulse)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えばアポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピベリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

非ステロイド抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、イ

ンドメタシン等が挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えばリドカイン、カブサイシン等が挙げられる。

ビタミン類としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

#### 【0064】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

#### 【0065】

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）、アルドース還元酵素阻害薬、PKC阻害剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、オピオイド作動薬、抗酸化剤、非ステロイド抗炎症薬などである。

#### 【0066】

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本

発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

#### 【0067】

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合、両成分の投与量は、それらの成分の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）、ビッグアニド剤、アルドース還元酵素阻害薬、PKC阻害剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、オピオイド作動薬、抗酸化剤、非ステロイド抗炎症薬などの併用薬剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。

本発明化合物は、脊髄電気刺激や鍼灸など非薬理学的手段による治療法と併用してもよい。

#### 【0068】

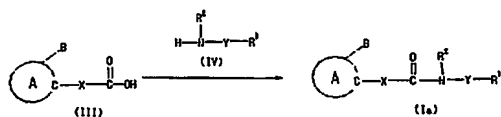
以下、本発明化合物の製造法について説明する。

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法、D法およびF法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

式(I)中、Zが $-\text{CONR}^2-$  ( $\text{R}^2$ は前記と同意義)である化合物(Ia)は、例えば以下のA法により製造することができる。

[A法]

## 【化10】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (III) をアミド化反応に付すことにより、化合物 (I a) を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物 (III) と化合物 (IV) とを直接縮合させる方法、あるいは、化合物 (III) の反応性誘導体と化合物 (IV) とを反応させる方法などを用いて行われる。

化合物 (III) と化合物 (IV) とを直接縮合させる方法は、通常、縮合剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

該縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなど慣用の縮合剤が挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (IV) の使用量は、化合物 (III) に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物 (III) に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤として、上記したカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤（例、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール、1-

ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシこはく酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど)を用いることにより反応効率を向上させることができる。また、縮合剤として、上記したりん酸系縮合試薬を用いる場合、通常トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加することにより反応効率を向上させることができる。

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~60時間である。

#### 【0069】

前記した化合物(III)の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド(酸クロリド、酸プロミド)、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物(例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など)などが挙げられる。

例えば、反応性誘導体として酸無水物または酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なお、反応に悪影響をおよぼさない溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。

化合物(IV)の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。



塩基の使用量は、化合物 (III) に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

#### 【0070】

また、反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物 (III) とクロロ炭酸エステルとを塩基の存在下に反応させ、さらに化合物 (IV) と反応させる。

該クロロ炭酸エステルとしては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなどが挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、アニリン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

化合物 (IV) の使用量は、化合物 (III) に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

このようにして得られる化合物 (Ia) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

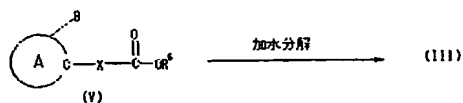
また、上記A法で原料化合物として用いられる化合物 (IV) は、自体公知の方法により製造することができる。

#### 【0071】

上記A法で原料化合物として用いられる化合物 (III) は、例えば以下のB法によって製造することができる。

[B法]

## 【化 11】



[式中、 $R^6$ は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

$R^6$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ前記Bとして例示したものが用いられる。

$R^6$ で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、前記 $R^1$ として例示したものが用いられる。

$R^6$ は、好ましくは $C_1-6$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル)、 $C_7-13$ アラルキル基(例、ベンジル)、 $C_6-14$ アリール基(例、フェニル)などである。

本法では、化合物(V)を加水分解反応に付すことにより、化合物(III)を製造する。

本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属などが挙げられる。

酸または塩基の使用量は、通常、化合物(V)に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物(V)に対し、約2～約50当量、塩基の使用量は、化合物(V)に対し、約1.2～約10当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒な

どが挙げられる。また、酸を用いて加水分解反応を行う場合、過剰の酸を溶媒として用いてもよい。

反応温度は、通常、約 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、約 $0.1 \sim 20$ 時間である。

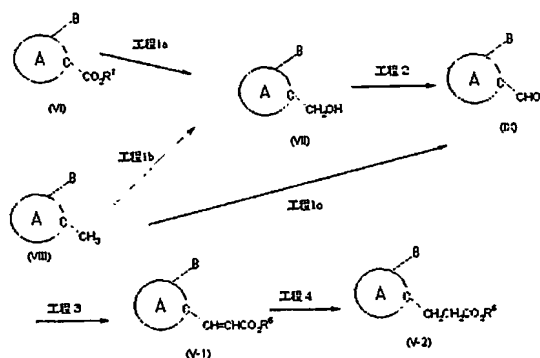
このようにして得られる化合物 (III) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

### 【0072】

上記B法で原料化合物として用いられる化合物 (V) は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、化合物 (V) のうち、Xが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ である化合物 [それぞれ化合物 (V-1) または (V-2)] は、以下のC法によって製造することができる。

#### [C法]

#### 【化12】



[式中、 $\text{R}^7$ は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

$\text{R}^7$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、それぞれ前記 $\text{R}^6$ として例示したものが用いられる。

$\text{R}^7$ は、好ましくは $\text{C}_1-6$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロ

ピル、*t*-ブチル)、C<sub>7</sub>-13アラルキル基(例、ベンジル)、C<sub>6</sub>-14アリール基(例、フェニル)などである。

### 【0073】

#### (工程 1a) 還元反応

本反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム、ボラン及びその錯体(例、ボラン-テトラヒドロフラン、ピリジンボラン、ボラン-ジメチルスルフィドなど)などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(VI)に対し、好ましくは約0.5~約10モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50~約150℃、好ましくは約-10~約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5~約20時間である。

このようにして得られる化合物(VII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。また、化合物(VII)を分離精製せずに、化合物(VII)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

なお、上記工程1aにおいて原料化合物として用いられる化合物(VI)は、自体公知の方法、例えばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)、41巻、5453頁(2000年)、W0 99/52882、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ

ー (J. Chem. Soc.), Perkin Trans. 1巻、2号、642-645頁 (1981年) 等に記載の方法、あるいはこれに準じた方法によって製造することができる。

#### 【0074】

(工程1b) ハロゲン化およびヒドロキシル化反応

本工程では、化合物 (VIII) をハロゲン化反応に付し、ついでヒドロキシル化反応に付すことにより、化合物 (VII) を製造する。

ここで、ハロゲン化反応は、ハロゲン化剤及び必要に応じて適当な反応開始剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤としては、例えばN-ブromoこはく酸イミド、N-クロロこはく酸イミドなどのN-ハロゲン化イミドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (VIII) に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

反応開始剤としては、例えばアゾビスイソブチロニトリルなどの有機アゾ化合物、過酸化ベンゾイルなどの有機過酸化物などが挙げられる。

反応開始剤の使用量は、化合物 (VIII) に対し、好ましくは約0.001～約1モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-50～200℃、好ましくは0～120℃である。

反応時間は通常0.1～48時間である。

ヒドロキシル化反応は、適当な塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

該塩基としては、塩基としては、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ギ酸ナトリウムなどのアルカリ金属酢酸塩またはギ酸塩；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アル

コキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属などが挙げられる。

塩基の使用量は、通常、化合物（VIII）に対して過剰量である。塩基の使用量は、好ましくは、化合物（VIII）に対し、約 1.2 ～ 約 30 当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド、アセトンなどが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、水と混合して用いてもよい。前記溶媒を水と混合して用いる場合、水の混合率は、溶媒に対し、体積比で例えば 0.1 ～ 1000 %、好ましくは 1 ～ 100 % である。

反応温度は、通常、約 -20 ～ 約 150 °C、好ましくは約 -10 ～ 約 100 °C である。

反応時間は、通常、約 0.1 ～ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物（VII）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物（VII）を分離精製せずに、化合物（VII）を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

#### 【0075】

（工程 1 c）ジハロゲン化および加水分解反応

本工程では、化合物（VIII）をジハロゲン化反応に付し、ついで加水分解反応に付すことにより、化合物（IX）を製造する。

ジハロゲン化反応は、ハロゲン化剤及び必要に応じて適当な反応開始剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤、反応開始剤および反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、それぞれ前記工程 1 b のハロゲン化反応において例示したものが用いられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物（VIII）に対し、好ましくは約 2 ～ 約 20 モル当量である。

反応開始剤の使用量は、化合物（VIII）に対し、好ましくは約 0.001 ～ 約

1 モル当量である。

反応温度は、通常-50～200℃、好ましくは0～120℃である。

反応時間は、通常0.1～48時間である。

加水分解反応は、前記工程 1bにおけるヒドロキシル化反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (IX) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物 (IX) を分離精製せずに、化合物 (IX) を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

なお、上記工程 1b および 1c において原料化合物として用いられる化合物 (VIII) は、自体公知の方法、例えばジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、第 51 巻、4075 頁 (1986 年) などに記載の方法、あるいはこれに準じた方法により製造することができる。

#### 【0076】

##### (工程 2) 酸化反応

本反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物 (VII) に対し、好ましくは約 1～約 10 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約 150℃、好ましくは約-10～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

## 【0077】

また、化合物 (IX) は、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類とクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類との混合溶媒中、化合物 (VII) に、三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロリドなどの反応試剤を加え、さらにトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を反応させることによって製造することができる。

反応試剤の使用量は、化合物 (VII) に対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

有機塩基の使用量は、化合物 (VII) に対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

反応温度は、通常、約 -50 ～約 150℃、好ましくは約 -10 ～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (IX) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物 (IX) を分離精製せずに、化合物 (IX) を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

## 【0078】

## (工程 3) 増炭反応

本工程では、化合物 (IX) と有機リン試薬とを、塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることにより、化合物 (V-1) を製造する。

有機リン試薬としては、例えばジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、ジメチルホスホノ酢酸エチルなどが挙げられる。

有機リン試薬の使用量は、化合物 (IX) に対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0]



ウンデカー 7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t.-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (IX) に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50 ～約 150℃、好ましくは約 -10 ～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (V-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物 (V-1) を分離精製せずに、化合物 (V-1) を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

#### 【0079】

##### (工程 4) 水素化反応

本反応は、常法に従い、水素雰囲気下、あるいはギ酸などの水素源および金属触媒の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

金属触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム黒、酸化白金、白金-炭素、ラネーニッケル、ウィルキンソン触媒などの遷移金属触媒などが挙げられる。

金属触媒の使用量は、化合物 (V-1) に対し、好ましくは約 0.01 ～約 10 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエー

テルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

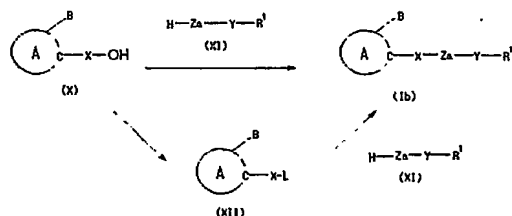
このようにして得られる化合物(V-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

### 【0080】

式(I)中、Zが $\text{Za}$  [ $\text{Za}$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^2-$  ( $\text{R}^2$ は前記と同意義)を示す]である化合物(Ib)は、例えば以下のD法によって製造することができる。

[D法]

### 【化13】



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Lで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子、 $-\text{OSO}_2\text{R}^8$  ( $\text{R}^8$ は水素原子、 $\text{C}_1-4$ アルキル基、 $\text{C}_1-4$ アルキル基で置換されていてもよい $\text{C}_6-10$ のアリール基、 $\text{C}_1-4$ アルキル基で置換されていてもよい $\text{C}_7-14$ アラルキル基を示す)などが挙げられる。

ここで、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

$\text{R}^8$ で示される「 $\text{C}_1-4$ アルキル基」、「 $\text{C}_1-4$ アルキル基で置換されていてもよ

いC<sub>6</sub>–10アリール基」および「C<sub>1</sub>–4アルキル基で置換されていてもよいC<sub>7</sub>–14アラルキル基」におけるC<sub>1</sub>–4アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

R<sup>8</sup>で示される「C<sub>1</sub>–4アルキル基で置換されていてもよいC<sub>6</sub>–10アリール基」におけるC<sub>6</sub>–10アリール基としては、フェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

R<sup>8</sup>で示される「C<sub>1</sub>–4アルキル基で置換されていてもよいC<sub>7</sub>–14アラルキル基」におけるC<sub>7</sub>–14アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルが挙げられ、なかでもベンジルが好ましい。

Lで示される脱離基は、好ましくはハロゲン原子（好ましくは塩素）、メタンサルホニルオキシなどである。

#### 【0081】

化合物（Ib）は、例えば化合物（X）と化合物（XI）とを光延反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、常法に従い、ホスフィン及びアゾ化合物の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ホスフィン化合物としては、例えばトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルピリジルホスフィン、シアノメチレントリブチルホスホランなどが挙げられる。

アゾ化合物として、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペリジンなどが挙げられる。

なお、ホスフィン化合物として、シアノメチレントリブチルホスホランを用いる場合、アゾ化合物の非存在下に反応を行うことができる。

化合物（XI）の使用量は、化合物（X）に対し、通常、1～20当量、好ましくは1～10当量である。

ホスフィン及びアゾ化合物の使用量は、化合物（X）に対し、通常、1～50当量、好ましくは1～10当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシ

レンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I b）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

#### 【0082】

化合物（I b）は、化合物（X）をその反応性誘導体である化合物（XII）に変換した後、該化合物（XII）と化合物（XI）とを反応させることによっても製造することができる。

化合物（XII）は、化合物（X）と適当な活性化試薬とを、必要により塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることによって製造することができる。

ここで、活性化試薬としては、前記した脱離基Lに対応するものが用いられる。活性化試薬の具体例としては、塩化チオニル、塩化メタンスルフォニルなどが挙げられる。

活性化試薬の使用量は、化合物（X）に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t.-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (X) に対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、水と混合して用いてもよい。前記溶媒を水と混合して用いる場合、水の混合率は、溶媒に対し、体積比で例えば 0.1 ～1000%、好ましくは 1 ～100% である。

反応温度は、通常、約 -20 ～約 150℃、好ましくは約 -10 ～約 100℃ である。

反応時間は、通常、約 0.1 ～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (XII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。また、化合物 (XII) を分離精製せずに、化合物 (XII) を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

### 【0083】

化合物 (XII) と化合物 (XI) との反応は、必要により塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t.-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (XII) に対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシ

レンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、水と混合して用いてもよい。前記溶媒を水と混合して用いる場合、水の混合率は、溶媒に対し、体積比で例えば0.1～1000%、好ましくは1～100%である。

化合物 (XI) の使用量は、化合物 (XII) に対し、通常1～20当量、好ましくは1～10当量である。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物 (I b) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

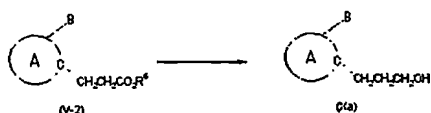
#### 【0084】

上記D法で原料化合物として用いられる化合物 (X) および化合物 (XI) は、自体公知の方法あるいはこれに準じた方法にしたがって製造することができる。

化合物 (X) のうち、Xが $-(CH_2)_3-$ である化合物 (Xa) は、例えば以下のE法により製造することができる。

#### [E法]

#### 【化14】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (V-2) を還元反応に付すことにより、化合物 (Xa) を製造する。

本反応は、前記C法における工程 1aと同様に行われる。

このようにして得られる化合物 (Xa) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

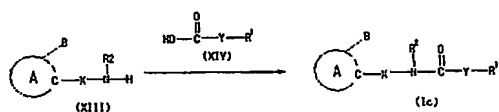
また、化合物 (X) のうち、Xが $-(CH_2)_3-$ 以外である化合物についても、上記 E法、あるいはこれに準じた方法にしたがって製造することができる。

### 【0085】

式 (I) 中、Zが $-NR^2CO-$  ( $R^2$ は前記と同意義) である化合物 (I c) は、例えば以下のF法により製造することができる。

[F法]

### 【化15】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (XIII) をアミド化反応に付すことにより、化合物 (I c) を製造する。本反応は、前記A法と同様にして行われる。

化合物 (XIII) および化合物 (XIV) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

このようにして得られる化合物 (I c) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

### 【0086】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 $C_1-6$  アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-6$  アルコキシルカルボニル (例、メトキシルカルボニル、エトキシルカルボニル、tert-ブトキシルカルボニルなど)、

ベンゾイル、C<sub>7</sub>-13 アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、C<sub>7</sub>-13 アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2</sub>-6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシの保護基としては、例えば、C<sub>1</sub>-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C<sub>7</sub>-13 アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2</sub>-6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

#### 【0087】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C<sub>1</sub>-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C<sub>7</sub>-13 アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C<sub>7</sub>-13 アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2</sub>-6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで



置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨーゾド、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

#### 【0088】

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば式 (I) で表される化合物の塩として例示したものが用いられる。

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

##### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、(+) -マンデル酸、(-) -マンデル酸、(+) -酒石酸、(-) -酒石酸、(+) -1-フェネチルアミン、(-

) -1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、プルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

## 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM (トーソー社製) あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液 (例、リン酸緩衝液)、有機溶媒 (例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど) を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジールサイエンス社製) などのキラルカラムを使用して分離する。

## 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段 (例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等) などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは 1, 2 級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸 (例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等) などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0089】

【発明の実施の形態】

以下に、参考例、実施例、試験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

### 【実施例】

なお、以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1～30℃の温度を示す。

### 【0090】

#### 参考例 1

4-フルオロベンゾイル酢酸エチル (20.0 g)、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタール (24.5 g) の混合物を加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、メチルヒドラジン (9.3 g)、エタノール (100 mL) を加え、加熱還流しながら3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して黄色油状物 (20.1 g) を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、0℃で水素化リチウムアルミニウム (3.26 g) を注意深く加え、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (38 g) を注意深く加え、室温で30分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、15.1 g の黄色油状物を得た。この黄色油状物の内、14.0 g をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (50 g) を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (2:1、v/v) 溶出部から、5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (4.25 g) を無色結晶として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.81(3H, s), 7.2-7.3(2H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.03(1H, s), 9.60(1H, s).

前記化合物のより後方に溶出する画分より、3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (3.60 g) を無色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.99 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.90 (1H, s).

## 【0091】

公知の  $\beta$ -ケトエステル（市販品を含む）を出発原料とし、参考例 1 と同様にし  
て、参考例 2-16 に記載の化合物を製造した。

## 参考例 2

5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアル  
デヒド

収率: 41%。無色プリズム晶。融点: 82-83℃（酢酸エチル-ヘキサンよ  
り再結晶）。

## 参考例 3

5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデ  
ヒド

収率: 28%。無色プリズム晶。融点: 78-80℃（酢酸エチル-ヘキサンよ  
り再結晶）。

## 参考例 4

5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデ  
ヒド

収率: 25%。無色プリズム晶。融点: 91-92℃（酢酸エチル-ヘキサンよ  
り再結晶）。

## 参考例 5

5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデ  
ヒド

収率: 36%。無色固体。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.82 (3H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (2H, m), 8.05  
(1H, s), 9.62 (1H, s).

## 参考例 6

1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4  
-カルボアルデヒド

収率: 31%。無色プリズム晶。融点: 66-67℃（酢酸エチル-ヘキサンよ  
り再結晶）。

## 参考例 7

5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 48%。薄黄色油状物。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.80 (3H, s), 7.25-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 8.06 (1H, s), 9.61 (1H, s).

【0092】

## 参考例 8

5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 20%。無色プリズム晶。融点: 115-116°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 参考例 9

1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 33%。無色プリズム晶。融点: 55-56°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 参考例 10

1-メチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 60%。無色プリズム晶。融点: 95-97°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 参考例 11

1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 34%。無色プリズム晶。融点: 100-101°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 参考例 12

5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 37%。無色プリズム晶。融点: 121-122°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 参考例 13

1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 24%。淡黄色油状物。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (3H, t, J = 7 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 9.58 (1H, s).

【0093】

## 参考例 14

1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 41%。黄色油状物。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.20 (2H, s), 7.0-7.85 (10H, m), 9.60 (1H, s).

## 参考例 15

5-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 32%。無色プリズム晶。融点: 130-131°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 参考例 16

5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

収率: 36%。無色プリズム晶。融点: 83-84°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0094】

## 参考例 17

公知の方法に準じて合成される 1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチルから、1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボアルデヒドを製造した。収率: 47%。無色プリズム晶。融点: 131-133°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

## 参考例 18

4-フルオロプロピオフェノン (7.50 g)、p-トルエンスルホンヒドラ

ジド (9.30 g)、エタノール (100 ml)、酢酸 (1 ml) の混合物を加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却し、析出する固体をろ取して、12.0 gの白色結晶を得た。この固体を塩化チオニル (30 ml) に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、析出する固体をろ取し、水で洗浄後、風乾して、4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール (6.19 g、63%) を黄色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.71(3H, s), 7.15-7.25(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 7.77(1H, d, J = 1Hz).

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール (6.19 g)、N-ブromoこはく酸イミド (12.4 g)、アゾビスイソブチロニトリル (100 mg)、四塩化炭素 (100 ml) の混合物を加熱還流しながら6時間かき混ぜた。反応混合物を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物に酢酸ナトリウム (30 g)、酢酸 (100 ml) を加え、加熱還流しながら12時間かき混ぜ、6規定塩酸 (50 ml) を加え、さらに加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) 溶出部から、4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-カルボアルデヒドを (360 mg、収率5.4%) を淡黄色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.25-7.35 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 10.11 (1H, s).

#### 【0095】

##### 参考例 19

ジエトキシ酢酸エチル (17.6 g)、ヒトラジン1水和物 (5.50 g)、エタノール (100 ml) の混合物を加熱還流しながら6時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (50 ml) に溶解し、4-フルオロフェニルイソシアネート (15.3 g) を加え、室温で15分かき混ぜた後、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え、加熱還流しながら90分かき混ぜ

た。反応混合物を6規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5-(ジエトキシメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (29.3 g、収率: 99%) を黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33 (6H, t, J = 7Hz), 3.45-3.5 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 5.29 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 11.21 (1H, broad s).

5-(ジエトキシメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (25.7 g) に3.5規定硝酸水溶液 (0.3%の亜硝酸ナトリウムを含む) を加え、室温で1時間かき混ぜた。

反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物 (19.0 g) を得た。この黄色油状物を10%硫酸水溶液 (100 ml) に溶解し、70-75℃に加熱して2時間かき混ぜた。反応混合物を10%りん酸水素2ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボアルデヒド (7.25 g、43%) を黄色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 8.38 (1H, s), 10.14 (1H, s).

#### 参考例 20

5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボン酸エチル (1.19 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.5規定トルエン溶液、10 ml) を0℃で加え、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、活性二酸化マンガン (3 g) を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、残留物にジエチルホスホノ酢酸エチル (0.50 g)、N,N



ージメチルホルムアミド (10 ml) を加えた。この混合物に 0℃ で水素化ナトリウム (60% 油性、80 mg) を加え、0℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物に 6 規定塩酸水溶液 (10 ml)、酢酸 (5 ml) を加え、加熱還流しながら 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水に注ぎ、析出する固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥して、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル]アクリル酸 (190 mg、通算収率: 17%) を淡黄色結晶として得た。

#### 参考例 21

5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (350 mg)、水素化ナトリウム (120 mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (673 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出する固体をろ取り、通風乾燥後、テトラヒドロフラン (10 ml)、エタノール (10 ml) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 10% クエン酸水溶液に注ぎ、析出する固体をろ取、水で洗浄後、通風乾燥して (2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (354 mg、84%) の結晶を得た。メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 212-213℃。

#### 【0096】

参考例 21 と同様にして、参考例 22-44 に記載の化合物を製造した。

#### 参考例 22

(2E)-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 28%。無色プリズム晶。融点: 190-192℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 参考例 23

(2E)-3-[5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 185-187℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 24

(2E)-3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 59%。無色プリズム晶。融点: 237-239℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 25

(2E)-3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

収率: 70%。無色プリズム晶。融点: 215-216℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 26

(2E)-3-{1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

収率: 73%。無色プリズム晶。融点: 195-196℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 27

(2E)-3-[5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 30%。無色プリズム晶。融点: 186-187℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

【0097】

参考例 28

(2E)-3-[5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 38%。無色プリズム晶。融点: 191-192℃ (メタノール-ジイソ

プロピルエーテルより再結晶)。

参考例 29

(2E)-3-[5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 46%。無色プリズム晶。融点: 246-247℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 30

(2E)-3-[1-メチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 53%。無色プリズム晶。融点: 216-217℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 31

(2E)-3-[1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 43%。無色プリズム晶。融点: 221-222℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 32

(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 78%。無色固体。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.25 (2H, s), 6.25 (1H, d, J = 16 Hz), 6.9-7.6 (10H, m, 8.16 (1H, s).

参考例 33

(2E)-3-[1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 62%。無色プリズム晶。融点: 160-161℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

【0098】

参考例 34

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 63%。無色プリズム晶。融点: 208-209℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 参考例 35

(2E)-3-(5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

収率: 85%。無色プリズム晶。融点: 160℃ (分解) (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 参考例 36

(2E)-3-[1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 78%。無色固体。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.38 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 16 Hz), 6.9-7.6 (10H, m), 8.51 (1H, s)。

#### 参考例 37

(2E)-3-[5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 63%。無色プリズム晶。融点: 203-204℃ (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 参考例 38

(2Z)-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 30%。無色プリズム晶。融点: 205-206℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 参考例 39

(2Z)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率: 74%。無色プリズム晶。融点: 205-206℃ (酢酸エチル-ヘキサ

ンより再結晶)。

【0099】

参考例 40

(2E)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリル酸

収率: 85%。無色結晶。融点: 250℃で分解。

NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ: 6.17 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.16 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.35-7.6 (4H, m), 7.76 (1H, broad, s), 8.02 (1H, broad, s), 12.35 (1H, broad, s).

参考例 41

(2E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]アクリル酸

収率: 76%。淡黄色結晶。融点: 226-229℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

参考例 42

(2E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]アクリル酸

収率: 78%。無色結晶。

NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ: 3.99 (3H, s), 6.17 (1H, d, J = 16Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 16Hz), 7.61 (1H, s).

参考例 43

(2E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]アクリル酸

収率: 78%。無色結晶。

NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ: 3.91 (3H, s), 6.38 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.95 (1H, s).

参考例 44

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (0.80 g)、5%パラジウム-炭素 (0.30 g)、テ

トラヒドロフラン (10 ml)、エタノール (10 ml) の混合物を大気圧の水素雰囲気下室温で6時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮して、3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸 (0.78 g、収率97%) を無色固体として得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (2H, t, J = 7Hz), 2.69 (2H, t, J = 7Hz), 3.71 (3H, s), 7.1-7.25 (2H, m), 7.25-7.3 (2H, m), 7.42 (1H, s).

### 【0100】

#### 実施例1

4-アミノベンジルホスホン酸ジメチル (0.86 g)、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (0.74 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.61 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.77 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を0.5規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた固体をアセトン-水から再結晶して、(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (0.86 g、収率65%) を無色プリズム晶として得た。融点209~210℃。

### 【0101】

実施例1と同様にして、実施例2~84に記載の化合物を製造した。

#### 実施例2

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド  
収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 208-209℃ (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 実施例3

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-

イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 25%。無色プリズム晶。融点: 223-227℃ (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 実施例 4

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 55%。無色プリズム晶。融点: 199-200℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 5

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 57%。無色プリズム晶。融点: 199-200℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 6

(2E)-3-[5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 39%。無色プリズム晶。融点: 248-249℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 7

(2E)-3-[5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 51%。無色プリズム晶。融点: 214-216℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

### 【0102】

#### 実施例 8

(2E)-3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 61%。無色プリズム晶。融点: 209-210℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 9

(2E)-3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 45%。無色プリズム晶。融点: 217-218℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 10

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリルアミド

収率: 20%。無色プリズム晶。融点: 219-220℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 11

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリルアミド

収率: 61%。無色プリズム晶。融点: 239-240℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 12

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-{1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

収率: 49%。無色プリズム晶。融点: 212-213℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 13

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-{1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

収率: 58%。無色プリズム晶。融点: 200-201℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0103】

## 実施例 14



(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 67%。無色プリズム晶。融点: 220-221℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 15

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 43%。無色プリズム晶。融点: 238-240℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 16

(2E)-3-[5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 57%。無色プリズム晶。融点: 212-214℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 17

(2E)-3-[5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 52%。無色プリズム晶。融点: 229-231℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 18

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 30%。無色プリズム晶。融点: 207-209℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 19

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 33%。無色プリズム晶。融点: 229-231℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 【0104】

## 実施例 20

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 35%。無色プリズム晶。融点: 224-226℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 21

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 56%。無色プリズム晶。融点: 205-206℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 22

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 58%。無色プリズム晶。融点: 207-209℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 23

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 57%。無色プリズム晶。融点: 243-245℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 24

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 36%。無色プリズム晶。融点: 253-254℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

## 実施例 25

(2E)-N-{4-[(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホ

スフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 69%。無色プリズム晶。融点: 271-273℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 【0105】

##### 実施例 26

(2E)-N-{4-[(4,6-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 62%。無色プリズム晶。融点: 250-252℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

##### 実施例 27

(2E)-N-{4-[(5-ブチル-5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 53%。無色プリズム晶。融点: 220-222℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

##### 実施例 28

(2E)-N-[3-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 76%。無色プリズム晶。融点: 170-172℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

##### 実施例 29

(2E)-N-[2-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 65%。無色プリズム晶。融点: 168-169℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

##### 実施例 30

(2E)-N-[4-(ジブチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオ

ロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 50%。無色固体。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (6H, t, J=7Hz), 1.3-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (4H, m), 3.11 (2H, d, J=21.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.9-4.00 (4H, m), 6.35 (1H, d, J=15 Hz), 7.2-7.4 (8H, m), 7.51 (2H, d, J=8. Hz), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, s).

#### 実施例 31

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 6%。無色プリズム晶。融点: 174-176℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0106】

#### 実施例 32

(2E)-N-{4-[2-(ジエチルホスホノ)エチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 19%。無色プリズム晶。融点: 157-158℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 33

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)-2-メチルフェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 50%。無色プリズム晶。融点: 154-155℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 34

(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 25%。無色プリズム晶。融点: 207-208℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 35

(2E)-3-[1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 57%。無色プリズム晶。融点: 199-200℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 36

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 73%。淡黄色プリズム晶。融点: 187-189℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 37

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 74%。淡黄色プリズム晶。融点: 226-227℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 【0107】

#### 実施例 38

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 70%。淡黄色プリズム晶。融点: 195-198℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 39

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 16%。淡黄色プリズム晶。融点: 159-160℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 40

(2E)-3-(5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 19%。淡黄色固体

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.2-1.85 (10H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 3.15 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.15 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.1-7.8 (6H, m).

#### 実施例 4 1

(2E)-3-(5-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 13%. 淡黄色固体

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.2-1.85 (16H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 3.13 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 6.15 (1H, d, J = 16 Hz), 7.1-7.8 (6H, m).

#### 実施例 4 2

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 72%. 無色プリズム晶。融点: 201-202°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 4 3

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 84%. 無色プリズム晶。融点: 195-196°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0108】

#### 実施例 4 4

(2E)-N-{4-[(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 88%. 無色プリズム晶。融点: 201-202°C (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 4 5

(2E)-N-{4-[(ジエチルホスホノ)(メトキシ)メチル]フェニル}-3-[5-

(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 60%。無色プリズム晶。融点: 200-201℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 46

(2E)-N-{4-[(ジエチルホスホノ)(ヒドロキシ)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 15%。無色プリズム晶。融点: 194-195℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 47

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(2-オキシド-4,7-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスフェピン-2-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 65%。無色プリズム晶。融点: 169-171℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 48

(2E)-N-{4-[(ベンジルオキシカルボニル)スルファニル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 35%。無色固体。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.78 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (6H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.83 (1H, s).

#### 実施例 49

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 23%。淡黄色結晶。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.75 (3H, s), 5.30 (1H, broad s), 5.72 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.1-7.4 (8H, m), 7.40 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.5-7.65 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5Hz).

【0109】

実施例 50

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[ヒドロキシ(6-メチル-2-ピリジニル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 68%。淡黄色結晶。

NMR(dmsO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.59 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.14 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.3-7.65 (9H, m), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, broad s), 10.06 (1H, s).

実施例 51

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ}フェニル)アクリルアミド

収率: 65%。淡黄色結晶。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 7Hz), 4.19 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.15-7.4 (8H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, broad s), 8.08 (1H, s).

実施例 52

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル}フェニル)アクリルアミド

収率: 37%。淡黄色結晶。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (3H, t, J = 7Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.21 (1H, d, J = 9Hz), 4.32 (1H, d, J = 9Hz), 6.34 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.5 (7H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H,



s), 8.01 (1H, broad s), 8.14 (1H, s).

#### 実施例 5 3

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-[(4-プロピル4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフォニル)フェニル)アクリルアミド

収率: 30%。淡黄色結晶。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (3H, t, J = 7Hz), 1.9-2.0 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.64 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.45 (5H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.24 (1H, s).

#### 実施例 5 4

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 60%。淡黄色プリズム晶。融点: 197-198℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 5 5

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]アクリルアミド

収率: 74%。淡黄色プリズム晶。融点: 138-139℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

【0110】

#### 実施例 5 6

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]アクリルアミド

収率: 62%。淡黄色プリズム晶。融点: 203-204℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 5 7

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオンアミド

収率: 53%。無色プリズム晶。融点: 143-144℃ (アセトン-ヘ

キサンより再結晶)。

#### 実施例 58

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオンアミド

収率: 47%。無色プリズム晶。融点: 142-143℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 59

3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率: 53%。無色結晶。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.53 (2H, t, J = 7Hz), 2.82 (2H, t, J = 7Hz), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.73 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J = 1.5/8.5Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.4-7.5 (4H, m), 7.72 (1H, broad s).

#### 実施例 60

(2E)-N-{4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 53%。無色プリズム晶。融点: 融点: 149-150℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 61

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリルアミド

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 165-166℃ (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

【0111】

#### 実施例 62

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリルアミド

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 108-109℃ (メタノール-水より再結晶)。

#### 実施例 63

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]プロピオンアミド

収率: 65%。無色固体。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.63 (2H, t, J = 7Hz), 2.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.9-4.1 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8Hz), 7.53 (1H, s), 7.86 (1H, broad s).

#### 実施例 64

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]プロピオンアミド

収率: 63%。無色固体。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.64 (2H, t, J = 7Hz), 2.91 (2H, t, J = 7Hz), 3.12 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8Hz), 7.53 (1H, s), 8.11 (1H, broad s).

#### 実施例 65

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]アクリルアミド

収率: 64%。無色プリズム晶。融点: 217-218℃ (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

#### 実施例 66

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]アクリルアミド

収率: 81%。無色プリズム晶。融点: 250℃以上で分解 (メタノール-アセトンより再結晶)。

NMR(dmsO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.21 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.57 (3H, s), 3.62 (3H, s), 7

.08 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.7 (6H, m), 8.90 (1H, s), 10.46 (1H, broad s).

#### 実施例 67

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]プロピオンアミド

収率: 77%. 淡黄色固体。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.0-3.1 (4H, m), 3.10 (2H, d,  $J = 21\text{Hz}$ ), 3.9-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.8-9.0 (1H, m).

【0112】

#### 実施例 68

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]プロピオンアミド

収率: 54%. 淡黄色固体。

NMR(dmsO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.0-3.1 (4H, m), 3.11 (2H, d,  $J = 21.5\text{Hz}$ ), 3.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 9.22 (1H, broad s).

#### 実施例 69

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 45%. 淡黄色固体。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.15 (2H, d,  $J = 21.5\text{Hz}$ ), 4.05-4.2 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 9.29 (1H, broad s).

#### 実施例 70

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 54%. 淡黄色結晶。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.20 (2H, d,  $J = 22\text{Hz}$ ), 3.71 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.2-7

.3 (4H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.5Hz), 8.06 (1H, broad s).

#### 実施例 7 1

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル]アクリルアミド

収率: 37%。淡黄色プリズム晶。融点: 173-175℃ (アセトン-ヘキサンから再結晶)。

#### 実施例 7 2

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル]アクリルアミド

収率: 53%。淡黄色プリズム晶。融点: 196-197℃ (アセトン-ヘキサンから再結晶)。

#### 実施例 7 3

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブテ-2-エンアミド

収率: 65%。淡黄色結晶。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (6H, t, J = 7Hz), 2.29 (3H, s), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.70 (3H, s), 3.95-4.15 (4H, m), 5.78 (1H, s), 7.1-7.4 (7H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.64 (1H, s).

【0113】

#### 実施例 7 4

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタナミド

収率: 68%。無色結晶。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.2-1.3 (9H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.5-7.6 (1H, m).

#### 実施例 7 5

(2Z)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキ

シフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 76%。無色プリズム晶。融点: 187-188℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 76

(2Z)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 76%。無色プリズム晶。融点: 172-173℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 77

(2Z)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 208-209℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 78

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-[(3-プロピル-3H-イミダゾール-4-イル)メチル]チオ)フェニル]アクリルアミド

収率: 65%。淡黄色アモルファス。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.97 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.67 (1H, s), 7.15-7.4 (7H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m).

#### 実施例 79

(2E)-N-{4-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 77%。無色結晶。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.95-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.35-7.6 (6H, m), 7.89 (1H, s), 10.

04 (1H, s), 11.70 (1H, broad s).

【0114】

#### 実施例 80

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオンアミド

収率: 92%。無色プリズム晶。融点 157-159℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 81

N-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]-3-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオンアミド

収率: 92%。無色プリズム晶。融点 143-144℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 82

N-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオンアミド

収率: 97%。無色プリズム晶。融点 196-197℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 83

(4-{[3-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノイル]アミノ}フェニル)酢酸

収率: 94%。無色プリズム晶。融点 199-201℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

#### 実施例 84

4-{[3-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノイル]アミノ}安息香酸

収率: 93%。無色プリズム晶。融点 254-256℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

【0115】

#### 試験例

ラットC6グリオーマ細胞を用いて、本発明化合物のGDNF産生促進作用を評価した。

ラットC6グリオーマ細胞 (ATCC) を10% FBS(Fetal Bovine Serum)を含むDulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)中でコラーゲンtype1コートの75cm<sup>2</sup>培養フラスコ (住友ベークライト社) にほぼコンフルエントになるまで増殖させた後、トリプシン処理によって細胞を剥がし、10% FBSを含むDMEMで1回洗浄した。

洗浄後の細胞を $5 \times 10^4$ /mLとなるように10%FBS含有DMEMで希釈し、コラーゲンtype1コートの48穴培養ディッシュ (住友ベークライト社) の各ウェルに0.3mLずつ播種した。3日後、培養ディッシュ中の培養物を各種濃度の被検化合物を含む1%のBSA(bovine serum albumin、シグマ社)含有DMEM培地に交換し、更に2日間培養した。培養上清を回収し、GDNFの測定まで-80℃に保存した。

培養上清中のGDNF含量は、以下のELISA法により測定した。

抗GDNF抗体 (MAB212、R&D社) を $2 \mu\text{g/mL}$ となるようにTBS (トリス緩衝生理食塩水: 25mMトリス塩酸 (pH8.0)、150mM NaCl) で希釈後、96穴イムノプレート (各ウェルに0.1mLずつ分注した。該96穴イムノプレートを4℃で一夜静置した後、Tween20を0.05%含むTBS (以下、TBSTと略記) で1回洗浄した。洗浄後の各ウェルにブロッキング液 (1%BSAおよび5% sucroseを含むTBS) を0.2mLずつ加え、室温で1時間静置した後、各ウェルをTBSTで2回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、前記したC6細胞の培養上清0.1mLを加えて3時間室温で静置した後、TBSTで5回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、500倍希釈した抗GDNF抗体 (G2791、プロメガ社) を0.1mLずつ加え、室温で2時間静置した後、TBSTで5回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、5000倍希釈したhorseradish peroxidase標識抗ニワトリIgY抗体 (G1351、プロメガ社) を0.1mLずつ加え、2時間室温で静置した後、TBSTで5回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、基質溶液 (TMB substrate solution、BIO-RAD社) を0.1mLずつ加えて室温で8分間発色させた。発色反応中の各ウェルに、1mol/Lのリン酸を0.1mLずつ加えて反応を止めた後、反応液の波長450nmにおける吸光度を測定した。

また、被検化合物を用いない以外は上記と同様にしてELISA法を行い、これを



対照群とした。

一方、各種濃度のGDNF（プロメガ社）を用いて、上記と同様のELISA法を行い、標準直線を作成した。

前記吸光度および標準直線から、試料中のGDNF含量を算出し、対照群に対してGDNFを50%増加させる濃度（EC<sub>50</sub>）を回帰直線から算出した。結果を表1に示す。

[表1]

実施例番号	EC <sub>50</sub> 値 (μM)
1	0.2
2	0.4
5	1.0
9	2.5
11	0.9
27	0.5
50	0.4
60	0.8
61	0.4
71	1.7

表1に示されるように、本発明化合物は、GDNF産生促進作用を有する。

# 【0116】


## 製剤例1（カプセルの製造）

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

計 60 mg

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

## 製剤例2（錠剤の製造）



1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) <u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 g</u>
	1000錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および 30g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14g の 4) および 1g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

【0117】

【発明の効果】

本発明化合物は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、糖尿病神経障害などの予防・治療に有用である。

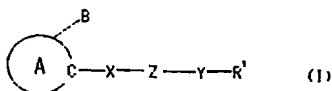
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 優れた作用を有し、かつ低毒性である神経障害の予防・治療剤を提供する。

## 【解決手段】 式

## 【化 1】



〔式中、環Aはさらに置換基を有してよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>-または-NR<sup>2</sup>CO-（R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R<sup>1</sup>は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない〕で表される化合物またはその塩を含有してなる神経障害の予防・治療剤。

【選択図】 なし

特願2002-320153

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社